

Chronic effects of ANG II antagonist in heart failure : improvement of cGMP generation from ANP

著者	前田 行治
発行年	1997-03-24
その他の言語のタイトル	心不全におけるアンジオテンシンII拮抗薬の慢性投与効果について。心房性ナトリウム利尿ペプチドによるサイクリックGMP産生が改善する。 シンフゼン ニ オケル アンジオテンシン II キッコウヤク ノ マンセイ トウヨ コウカ ニツイテ シンボウセイ ナトリウム リニョウ ペプチド ニ ヨル サイクリック GMP サンセイ ガ カイゼンスル
URL	http://hdl.handle.net/10422/2429

氏名・(本籍)	前 田 行 治 (兵庫県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博士 第251号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成9年3月24日
学位論文題目	Chronic effects of ANG II antagonist in heart failure:improvement of cGMP generation from ANP (心不全におけるアンジオテンシンII拮抗薬の慢性投与効果について。心房性ナトリウム利尿ペプチドによるサイクリックGMP産生が改善する。)
審査委員	主査 教授 吉 川 隆 一 副査 教授 戸 田 昇 副査 教授 木之下 正 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

慢性心不全において、交感神経系やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系が賦活化し、血管収縮作用と体液貯留作用により心不全の増悪に関わっている。心不全患者において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)は症状と予後を改善するが、ACEIはRAA系を抑制するのみならず、ブラジキニンの代謝も抑制し、その作用を増強する効果があり、心不全治療に対するアンジオテンシンII(ATII)の活性抑制がどのような効果をもたらすのか明らかでない。一方、慢性心不全において心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)分泌が増加し、サイクリックGMP(cGMP)をそのセカンドメッセンジャーとして血管拡張、利尿作用を発揮している。また、ANPはRAA系抑制作用を有し心不全の悪化を遅らせている。しかし、RAA系の賦活化をとまなう重症心不全で、血漿ANPが増加しているにもかかわらず、血漿cGMPの増加は低下しグアニル酸シクラーゼ共役型ANP受容体のダウンレギュレーションの可能性が示唆されている。これまで慢性経口投与可能なATII受容体拮抗薬がなく、心不全治療におけるATIIの活性抑制の効果は明らかでなく、特にANPとcGMPの関係に対する作用は不明である。そこで、高頻度右室ペーシングによる低心拍出量性心不全イヌに対し、ATII受容体拮抗薬TCV-116を慢性経口投与し、心行動態、神経体液性因子及び、腎機能に及ぼす治療効果を検討した。

【方 法】

雑種成犬をペントバルビタールナトリウム麻酔後、人工呼吸下に左開胸し右心室心尖部にペーシングリードを植え込む。圧測定のために左大腿動脈よりTygon catheterを胸部大動脈に、右大腿静脈よりThermodilution catheterを肺動脈に挿入留置する。輸液ラインとして左頸静脈よりTygon catheterを上大静脈に挿入留置する。術後最低2週間の安静回復後、270/分の高頻度右室ペーシングを22日間継続した。ペーシング開始8日後に、無作為に3群に振り当てた。Group 1: TCV-116を1 mg/kg/日 14日投与群(n=6)、Group 2: TCV-116を3 mg/kg/日 14日投与群(n=6)、Group 3: 無投与群(n=11)。ペーシング開始直前と22日後に血行動態指標、神経体液性因子及び腎機能の測定を行った。尿道バルーン留置後、クレアチニン(Cre)及びパラアミノ馬尿酸(PAH)を持続投与し、60分間の定常状態後に、20分間の採尿を2回行い安定した血行動態指標を測定し、神経体液性因子の測定のため肺動脈より採血した。血行動態指標として平均動脈圧(MAP)、肺動脈圧、肺動脈楔入圧(PCWP)、右房圧(RAP)、心拍出量(CO)を測定し体血管抵抗、肺血管抵抗を算出、腎機能として、尿量、尿中ナトリウム(Na)排泄、さらにCre、PAHクリアランス値より糸球体濾過率(GFR)、腎血漿流量(RPF)を、神経体液性因子として血漿レニン活性(PRA)、アルドステロン(Aldo)、ノルエピネフリン(NE)、ANP、cGMP値、尿中cGMP排泄量を測定した。

【結 果】

高頻度右室ペースング22日後、Group 3でMAP、COは低下、PCWP、RAPは上昇、血管抵抗は増大し、PRA、Aldo、NE、ANP、cGMP、尿中cGMPが増加し、尿量、尿中Na排泄率、GFR、RPFは低下した。一方、Group 1、Group 2ともにCOは減少し、PCWPは増加したが、RAPは変化せず、COはGroup 3に比し有意に高値であり、血管抵抗は有意に低値であった。さらにAldo、NEはGroup 3に対し有意に低値でありペースング前値と差がなかった。ANP値は3群間に差はなかったが、cGMP値はGroup 1(49.4 ± 10.2 pmol/ml)、Group 2(50.6 ± 7.7 pmol/ml)でGroup 3(24.0 ± 4.0 pmol/ml)に比し2倍と有意に高値であった。さらにANP値とcGMP値の間には、Group 3には有意な相関は認められなかった($r=0.32$, N.S.)が、Group 1、Group 2では有意な相関($r=0.90$, $P<0.05$)を認めた。

【考 察】

心不全進展過程において、TCV-116慢性投与で、Aldoは有意に抑制されATIIの活性が十分抑制され、心拍出量の低下及び血管抵抗の増大を抑制し、尿量は減少せず、交感神経活性も亢進しなかった。心不全治療でACEI投与による心拍出量の低下及び血管抵抗の増大の抑制は既に報告があるが、ATII受容体拮抗薬投与でも同じことが確認された。TCV-116慢性投与により、尿量は減少しなかったが、GFR、RPF、Na排泄量が低下せず、ATII受容体の抑制により血管収縮およびNa再吸収が抑制された結果と考えられた。軽症心不全患者でANPとcGMPの間に有意な相関が認められるが、重症心不全患者では相関がなく、ANP受容体のダウンレギュレーションの可能性が示されている。無治療群ではANPとcGMPの間の相関が失われたが、TCV-116慢性投与群では有意な相関が認められ、ANP受容体のダウンレギュレーションを防御し、ANPによるcGMP産生が維持されたためと考えられた。

【結 論】

心不全イヌモデルにおいて内因性ATIIは血管抵抗増大、心拍出量低下、GFR、RPF、Na排泄量低下による尿量減少、ANP受容体のダウンレギュレーションをきたし心不全を進展増悪する。以上に対しATII受容体拮抗薬はANP受容体のダウンレギュレーションを防御することで心不全治療に有用であった。

論文審査の結果の要旨

うっ血性心不全は心機能低下の結果、神経体液性因子の賦活化をひき起こすが、結局は死に至る予後不良の症候群である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬が、症状ならびに予後を改善する薬として心不全の治療に広く投与されている。しかし、アンジオテンシンII (AII)単独の作用を阻害した時の効果については十分解明されていない。本研究はAII受容体拮抗薬TCV-116の心不全進展・増悪に対する効果の機序を検討したものである。

実験には雑種成犬における高頻度右室ペースングによる心不全モデルを使用した。ペースング開始8日後よりTCV-116を14日間連続経口投与し、以下の結果を得た。

高頻度右室ペースング22日後、無治療群で心拍出量が低下、肺動脈楔入圧は上昇、血管抵抗は増大し、血漿レニン活性、アルドステロン(Aldo)、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、サイクリックGMP (cGMP)、ノルエピネフリン(NE)は増加し、尿中ナトリウム排泄は減少した。一方、TCV-116投与群では、無治療群と比較して、肺動脈楔入圧は増加したが、心拍出量の低下は少なく、血管抵抗増加も軽度であった。また、Aldo、NEも低値を示した。ANPの増加は不変であったが、cGMP量は2倍に上昇し、一定ANP当たりのcGMPの産生量は増加した。

以上の結果から、心不全イヌモデルでは、内因性AIIの増加はANP受容体のダウンレギュレーションをきたし、心不全を増悪することが考えられる。AII受容体拮抗薬はそのダウンレギュレーションを阻止することによって心不全を改善するようである。これらの結果は、AII拮抗薬が心不全の治療薬として有用であることを示唆した新しい知見であり、博士(医学)を授与するに値するものと認められる。